

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-037749

(43)Date of publication of application : 22.02.1986

(51)Int.Cl.

C07C 35/44
 C07C 47/46
 C07C 49/727
 C07C 69/025
 C07C 69/03
 C07C131/08
 C07C141/12
 C07D319/08
 C07F 9/117
 C07H 15/256
 // A61K 31/045
 A61K 31/11
 A61K 31/12
 A61K 31/215
 A61K 31/255
 A61K 31/335
 A61K 31/70

(21)Application number : 59-162074

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 31.07.1984

(72)Inventor : FURUTA TAKUYA
 KAISE HIROTSUGU
 IZAWA TAKETOSHI

(54) TRITERPENE DERIVATIVE

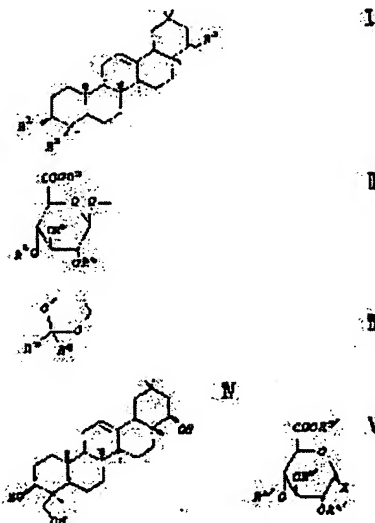
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The compound of formula I [R1 is OH, group of formula II (R4 is H or alkanoyl; R5 is H or alkyl), alkanoyloxy, etc.; R2 is hydroxymethyl, formyl, etc.; R1 and R2 may together form the group of formula III (R7 and R8 are R5); R3 is OH, oxo, hydroxyimino, sulfoxy, phosphonoxy, group of formula II, etc.] and its salt.

EXAMPLE: [Olean-12-ene-22,23(4 β)-dioxo-3 β -yl]- β -D-glucopyranoside uronic acid.

USE: It has excellent anticomplimentary activity and blood platelet coagulation suppressing activity, and is useful as a preventive and remedy for immune diseases or autoimmune diseases such as nephritis, rheumatoid, systemic lupus erythematosus, etc., and thrombosis.

PREPARATION: The compound of formula I can be prepared e.g. by reacting the compound of formula IV with the compound of formula V (R4' is alkanoyl; R5' is alkyl), and reacting the product with the compound of formula (R6)2O or R6X (R6 is alkanoyl).



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑩ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 昭61-37749

⑬ Int. Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	⑭ 公開 昭和61年(1986)2月22日
C 07 C 35/44		7457-4H	
47/48		8018-4H	
49/727		7188-4K	
69/025		6556-4H	
69/03		6556-4H	
131/08		6785-4H	
141/12		7188-4H	
C 07 D 319/08		8214-4C	
C 07 F 9/117		7327-4H	
C 07 H 15/256		7330-4C	※審査請求 未請求 発明の数 1 (全19頁)

⑮ 発明の名称 トリテルペン誘導体

⑯ 特 願 昭59-162074

⑰ 出 願 昭59(1984)7月31日

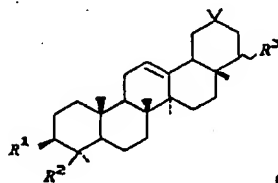
⑱ 発 明 者 古 田 拓 也 徳島県板野郡美住町勝瑞字成長17-4
 ⑲ 発 明 者 貝 瀬 洋 次 徳島県板野郡北島町新喜米字中竿28-15
 ⑳ 発 明 者 井 澤 武 年 徳島県板野郡松茂町広島字南川向65-6
 ㉑ 出 願 人 大塚製薬株式会社 東京都千代田区神田町2丁目9番地
 ㉒ 代 理 人 弁理士 三枝 英二 外2名
 最終頁に続く

明 報 書

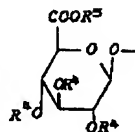
発明の名称 トリテルペン誘導体

特許請求の範囲

① 一般式



[式中R¹は、水酸基、基

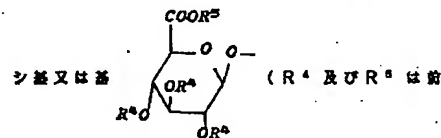


(R⁴は水素原子又は低級アルカノイル基、
 R⁵は水素原子又は低級アルキル基を示す。)、
 低級アルカノイルオキシ基又はホスホノオキシ
 基を示す。R⁶はヒドロキシメチル基、ホルミ
 ル基、低級アルカノイルオキシメチル基、スル

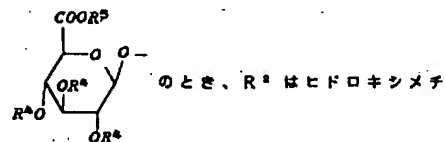
ホオキシメチル基、ヒドロキシイミノメチル基
 又はホスホノオキシメチル基を示す。またR¹

とR²とはそれらが結合して基 (R⁷

及びR⁸はそれぞれ水素原子又は低級アルキル
 基を示す。)を形成してもよい。R³は水酸基、
 オキシ基、ヒドロキシイミノ基、低級アルカノ
 イルオキシ基、スルホオキシ基、ホスホノオキ



シ基又は基 (R⁴及びR⁵は前



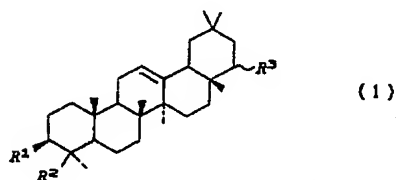
ル基及びR³は水酸基であつてはならない。]
で表されるトリテルペン誘導体及びその塩。
発明の詳細な説明

産業上の利用分野

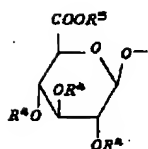
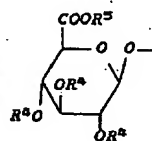
本発明はトリテルペン誘導体に関する。

発明の開示

本発明のトリテルペン誘導体は、文献未記載の
新規化合物であつて、下記一般式で表される。



〔式中R¹は、水酸基、基



のとき、R⁶はヒドロキシメチ

ル基及びR³は水酸基であつてはならない。]

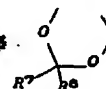
上記一般式(1)で表される本発明の化合物は、
優れた抗補体活性及び血小板凝集抑制作用を有し、
腎炎、リウマチ、全身性紅斑性皮膚炎等の免疫疾
患又は自己免疫疾患の予防及び治療並びに血栓
症の予防及び治療薬として有用である。特に本発
明の化合物は、低毒性で副作用が少なく、血中へ
の吸収がよく、持続時間が長いという特徴を有し
ている。

本明細書において、R¹～R⁶で示される各基
はより具体的にはそれぞれ次のものを挙げるこ
とができる。

低級アルカノイル基としては、例えばホルミル、
アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリ
ル、ペンタノイル、ヘキサノイル基等を挙げるこ

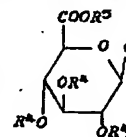
(R⁴は水素原子又は低級アルカノイル基、
R⁵は水素原子又は低級アルキル基を示す。)、
低級アルカノイルオキシ基又はホスホノオキシ
基を示す。R⁶はヒドロキシメチル基、ホルミ
ル基、低級アルカノイルオキシメチル基、スル
ホオキシメチル基、ヒドロキシイミノメチル基
又はホスホノオキシメチル基を示す。またR¹

とR²とはそれらが結合して基



(R⁷及びR⁸はそれぞれ水素原子又は低級ア
ルキル基を示す。)を形成してもよい。R³は
水酸基、オキシ基、ヒドロキシイミノ基、低級
アルカノイルオキシ基、スルホオキシ基、ホス

ホノオキシ基又は基



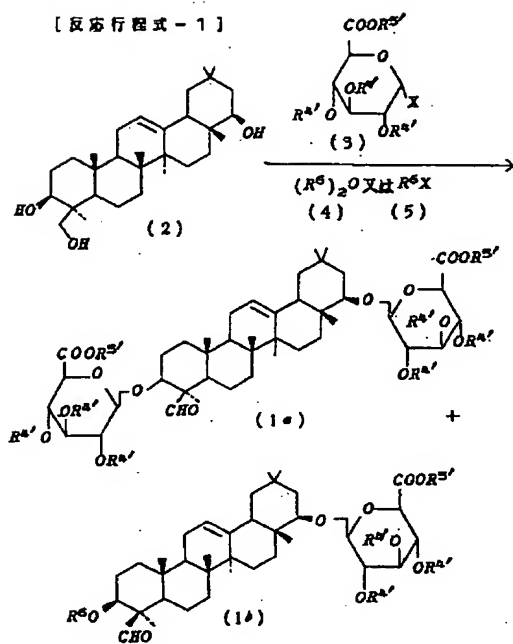
(R⁴及び

R⁵は前記に同じ。)を示す。ただしR¹が基

とができ、低級アルキル基としては、例えばメチ
ル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、
tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等を挙げる
ことができる。低級アルカノイルオキシ基として
は、例えばホルミルオキシ、アセチルオキシ、プ
ロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリ
ルオキシ、ペンタノイルオキシ、ヘキサノイルオ
キシ基等を例示でき、また低級アルカノイルオキ
シメチル基としては、例えばホルミルオキシメチ
ル、アセチルオキシメチル、プロピオニルオキシ
メチル、ブチリルオキシメチル、イソブチリルオ
キシメチル、ペンタノイルオキシメチル、ヘキサ
ノイルオキシメチル基等を例示できる。

本発明化合物は、例えば以下に示す方法により
容易に製造できる。

〔反応行程式-1〕



〔式中 $R^{4'}$ は低級アルカノイル基、 $R^{5'}$ は低級アルキル基、 R^5 は低級アルカノイル基をそれぞれ示す。〕

上記反応行程式-1において化合物(2)と化合物(3)との反応は、適当な溶媒中、触媒の存在下にて行われる。溶媒としては、例えばトルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類を例示できる。触媒としては、例えば炭酸銀、炭酸カルシウム等の炭酸塩を例示できる。反応温度は通常室温～150℃、好ましくは約40～100℃の範囲とするのが好ましく、反応は通常約3～10時間で完結する。化合物(2)に対する化合物(3)の使用割合は、通常少なくとも等モル、好ましくは等モル～3倍モル量とするのがよい。

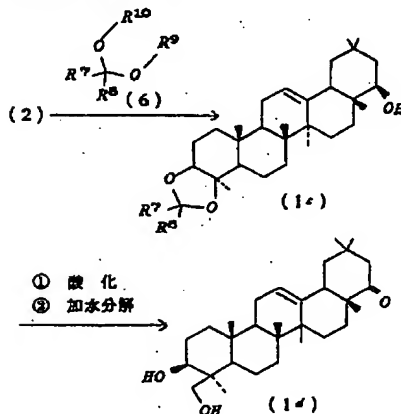
かくして得られる反応生成物と化合物(4)又は(5)との反応は、無溶媒で又は適当な溶媒中で、塩基性化合物の存在下に行われる。溶媒としては、例えば水、ピリジン等の芳香族アミン、無水酢酸、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、エーテル、フオキサラン等のエーテル類、ペ

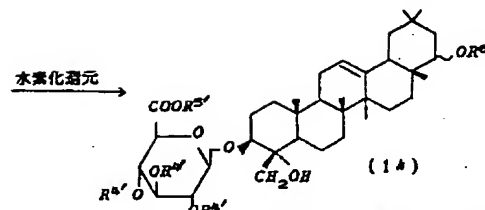
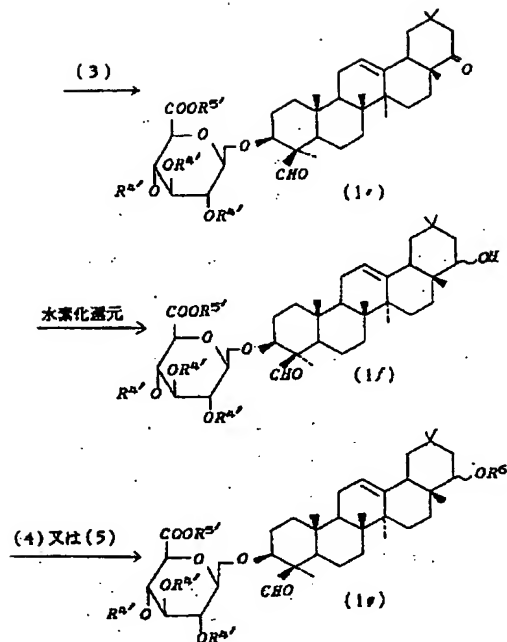
ンゼン、キシレン、トルエン等の芳香族炭化水素類を例示できる。塩基性化合物としては、例えば金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属及び該アルカリ金属の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、ピリジン、ピペリジン等のアミン類を例示できる。反応温度としては、約0～150℃、好ましくは約0～80℃を採用するのがよい。反応時間は、通常0.5～24時間とされる。原料化合物(化合物(2)と化合物(3)との反応生成物)に対する化合物(4)又は(5)の使用量は、少なくとも等モル、通常は等モル～大過剰量とされる。かくして化合物(1a)及び化合物(1b)が製造される。

上記で得られる化合物(1b)は常法に従い加水分解することにより一般式(1b)において $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 及び R^5 が共に水素原子である化合物に誘導できる。該加水分解反応は、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ジオキサラン、テトラヒドロフラン等のエーテル類又はこれらの混合溶媒中、塩酸、硫酸、

臭化水素酸等の鉱酸類又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物の存在下にて行われる。また該加水分解反応は、通常0～150℃、好ましくは室温～120℃にて好適に進行し、一般に1～24時間にて終了する。

〔反応行程式-2〕





〔式中 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は前記に同じ。 R^9 及び R^{10} はそれぞれ低級アルキル基を示す。〕

化合物(2)と化合物(6)との反応は、酸の存在下溶液中で行われる。溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサリン酸トリアミド等の極性溶媒が挙げられる。また酸としては、硫酸等の鉱酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸等を例示できる。化合物(6)の使用量としては、化合物(2)に対して通常5~10倍モル量とするのがよい。該反応は、通常室温~150℃、好ましくは室温~100℃にて好適に進行し、一般に5~50時間にて終了する。

化合物(1c)から化合物(1d)を得る反応は、まず化合物(1c)を酸化し、次いで得られる化合物を加水分解することにより行われる。酸化反応は、酸化剤の存在下溶液中で行われる。溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類を例示できる。また酸化剤としては、ピリジニウムクロロクロメート等のクロメート類等を例示できる。酸化剤の使用量としては、化合物(1c)に対して通常0.8~1.5倍モル量とするのがよい。該反応は、通常0~100℃、好ましくは室温~50℃にて好適に進行し、一般に0.5~3時間にて終了する。次に加水分解反応は、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類又はこれらの混合溶液中、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸の存在下にて行われる。該反応は、通常室温~100℃にて好適に進行し、一般に1~24時間にて終了する。

化合物(1d)と化合物(3)との反応は、前

記化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下にて行われる。

化合物(1e)から化合物(1f)を得る反応は、水素化還元剤の存在下溶液中で行われる。溶媒としては、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類又はこれらの混合溶媒等を例示できる。水素化還元剤としては、水素化還元剤ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、ナトリウムシアノボロヒドリド等を例示できる。特に水素化アルミニウムリチウムを用いるときは、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の無水溶液を用いるのがよい。水素化還元剤の使用量としては、化合物(1e)に対して通常少なくとも等モル、好ましくは等モル~3倍モル量とするのがよい。該反応は、通常-60~50℃、好ましくは-30℃~室温にて好適に進行し、一般に10分~3時間にて終了する。

化合物(1f)と化合物(4)又は(5)との

反応は、前記化合物(2)と化合物(4)又は(5)との反応と同様の反応条件下に行われる。

化合物(1g)から化合物(1h)を得る反応は、水素化還元剤の存在下溶液中で行われる。用いられる水素化還元剤及び溶媒は、前記化合物(1e)から化合物(1f)を得る反応に用いられるそれらを使用できる。水素化還元剤の使用量としては、化合物(1g)に対して通常少なくとも等モル、好ましくは等モル～5倍モル量とするのがよい。該反応は、通常-60～50℃、好ましくは-30℃～室温にて好適に進行し、一般に1～24時間にて終了する。尚、該反応は、メチルオレンジやトリフルオロ酢酸を加えることにより有利に進行する。

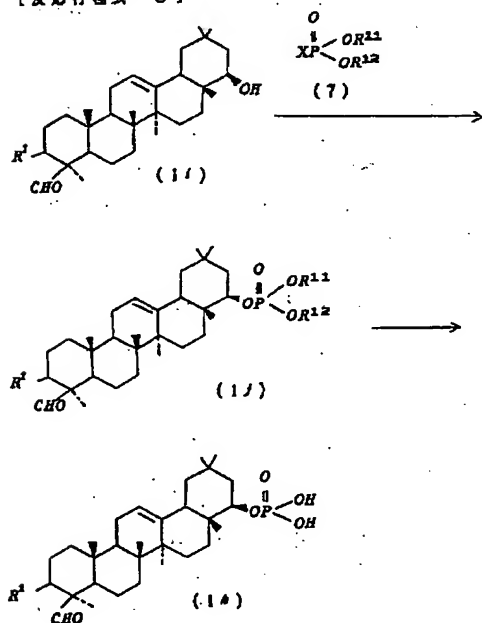
化合物(1e)、(1f)、(1g)及び(1h)は、前記化合物(1b)の加水分解と同様の条件で、それぞれ対応するR¹、R²及びR³が共に水素原子である化合物に所属することができる。

一般式(1)の化合物中R¹、R²及びR³の

うち少なくとも一つがスルホキシ基(R³の場合はスルホキシメチル基である)を示す化合物は、R¹、R²及びR³のうち少なくとも一つが水酸基を示す一般式(1)の化合物を、ピリジン等の芳香族アミン類等の溶液中、スルホン化剤として、三酸化イオウ-ピリジン錯塩等を用いて、0～100℃、好ましくは室温～70℃にて、1～24時間程度反応させることにより取得できる。

またR³にのみスルホキシ基を導入する方法としては、まずR¹とR²とを前記化合物(2)と化合物(6)との反応と同様の反応条件下にて基 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{R}^1 \quad \text{R}^2 \end{array}$ にし、そののち上記の反応条件でスルホニルオキシ化し、次いで前記化合物(1c)の加水分解と同様の反応条件下に加水分解することを行えばよく、これにより、R¹が水酸基、R²がヒドロキシメチル基、R³がスルホキシ基である化合物を得ることができる。

【反応行程式-3】



【式中R¹は前記と同じ。R¹¹及びR¹²は、それぞれハロゲン置換低級アルキル基を示す。】

化合物(11)と化合物(7)との反応は、塩基性化合物の存在下溶液中で行われる。溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、シクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の極性溶媒、ピリジン等を例示できる。また塩基性化合物としては、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属やこれらアルカリ金属の水酸化物、炭酸塩、硫酸塩、トリエチルアミン、ピペリジン等のアミン化合物等を例示できる。化合物(7)の使用量としては、化合物(11)に対して通常少なくとも等モル、好ましくは等モル～1.5倍モル量とするのがよい。該反応は、通常0～100℃、好ましくは室温～70℃にて好適に進行し、一般に1～24時間にて終了する。

化合物(1j)から化合物(1k)を得る反応は、触媒の存在下溶液中で行われる。溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を例示できる。触媒としては、亜鉛末やリン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属等を例示できる。該反応は、通常0~50℃にて好適に進行し、一般に0.5~3時間にて終了する。

一般式(1)の化合物において、R²がヒドロキシミノメチル基及び/又はR²がヒドロキシイミノ基を示す化合物は、対応するR²がホルミル基及び/又はR²がオキシ基を示す化合物にヒドロキシルアミンを反応させることにより製造される。該反応は、塩基性化合物の存在下溶液中で行われる。溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素

類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の極性溶媒等を例示できる。また塩基性化合物としては、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属やこれらアルカリ金属の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、トリエチルアミン、ピリジン、ピペリジン等のアミン化合物等を例示できる。ヒドロキシルアミンの使用量としては、原料化合物に対して通常少なくとも等モル、好ましくは等モル~1.5倍モル量とするのがよい。該反応は、通常室温~150℃、好ましくは室温~100℃にて好適に進行し、一般に1~10時間にて終了する。

一般式(1)の化合物において、R¹、R²及びR³の少なくとも一つがホスホノオキシ基である化合物(R²の場合はホスホノオキシメチル基である)は、対応するR¹、R²及びR³の少なくとも一つが水酸基を示す化合物を、トリエチル

ホスフェート等のトリアルキルホスフェート、ピリジン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素中、塩基性化合物、例えばピリジン等のアミン類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基の存在下又は非存在下に、オキシ塩化リンと0~150℃、好ましくは室温~100℃付近にて1~20時間反応させ、次いで水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類又はこれらの混合溶媒中、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の酸と室温~100℃にて1~10時間反応させることにより製造される。

かくして得られるそれぞれの行程での目的物は、通常の方法により単離精製することができる。該分離手段としては、例えば溶媒抽出法、希釈法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

尚、本発明の化合物は、光学異性体も当然に包含するものである。

本発明の一般式(1)で表されるトリテルペン誘導体は、医薬的に許容される塩基を作用させる

ことにより、容易に塩とすることができ、本発明はかかる塩をも包含する。上記において塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、ピペラジン、モルホリン、ピペリジン、エチルアミン、メチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基を例示できる。

実 施 例

以下、本発明化合物の製造例を実施例として挙げる。

実施例1

オレフィン-3β, 23(4β)-7-ホスホノオキシ-12, 21-ジエンの製造

オレフィン-12-エン-3β, 22β, 23(4β)-トリオール500mgをトリエチルホスフェート7mlに溶解し、オキシ塩化リン930mgを加え、室温で15時間攪拌した。次いでエタノール10ml及び水10mlを加え、1N塩酸でpH2とし、5.5時間濃縮した。反応混合物を酢エ

テルで抽出し、常法により後処理をした後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製して目的化合物1.87mgを得た。

mp. 288~289℃

NMR (DMSO-d₆ - CD₃OD = 4:1)

5.25 (1H, t), 5.22 (1H, d),
5.16 (1H, d), 4.50 (1H, dd),
3.55 (1H, ddd),
3.39 (1H, dd), 1.20, 1.07,
0.95, 0.92, 0.90, 0.89及び
0.82 (各3H, s)

実施例2

オレアン-12-エン-3β, 23(4β)-ジ
ホスホオキシ-21β, 22β-ジオールの製
造

オレアン-3β, 23(4β)-ジホスホオ
キシ-12, 21-ジエン23.7mgをテトラヒド
ロフラン4ml及びビリジン1mlの混合溶液に溶解し、四重化オスミウム100mgをテトラヒドロフ

ラン1mlに溶解した溶液を加え、室温で20時間
攪拌した。常法により後処理を行った後、シリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-
メタノール）で精製して目的化合物8.4mgを得た。

mp. 282~286℃

NMR (DMSO-d₆)

5.20 (1H, t), 4.46 (1H, dd),
3.45 (1H, m), 3.29 (1H, dd),
3.15 (2H, brs),
1.19, 1.09, 0.99, 0.96,
0.92, 0.87及び0.79 (各3H, s)

実施例3

【オレアン-12-エン-22, 23(4β)-
ジオキソ-3β-イル】-β-D-グルコピラノ
シド ウロニツク アシツドの製造

メチル 【オレアン-12-エン-22, 23
(4β)-ジオキソ-3β-イル】-β-D-2,
3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロ
ネート78.6mgを無水エタノール6mlに溶解し、
無水ビリジン8ml及びハイドロキシルアミン塩酸

塩17.4mgを加え4時間還流した。反応終了後、
常法により後処理を行い、シリカゲルカラムクロ
マトグラフィーで精製してメチル 【オレアン-
12-エン-22, 23(4β)-ジヒドロキシ
イミノ-3β-イル】-β-D-2, 3, 4-トリ
アセチル-グルコピラノシド ウロネート
6.49mgを得た。

上記化合物200mgをメタノール30mlに溶解
し、2M-苛性カリウムのメタノール溶液10ml
を加え、室温で一晩攪拌した。反応終了後、2N
-塩酸で中和し、常法により後処理を行った後、
高速液体クロマトグラフィー（LS-410カラ
ム、メタノール、水、酢酸）で精製して目的化合
物13.8mgを得た。

mp. 210~215℃

(184℃より徐々に分解)

NMR (ビリジン-d₃)

8.23 (1H, s), 5.24 (1H, t),
5.08 (1H, d), 4.69 (1H, d),
4.57 (1H, t), 4.33 (1H, t),

4.06 (1H, t), 3.60 (1H, dd),
1.81, 1.37, 1.28, 1.04,
0.98, 0.93及び0.91 (各3H, s)

実施例4

【オレアン-12-エン-22β-スルホオキシ
-23(4β)-オキソ-3β-イル】-β-D-
グルコピラノシド ウロニツク アシツドの製
造

メチル 【オレアン-12-エン-22β-ヒ
ドロキシ-23(4β)-オキソ-3β-イル】
-β-D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピ
ラノシド ウロネート200mgを無水ビリジン3
mlに溶解し、三酸化イオウ-ビリジン錯塩6.2mg
を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水
を加え、n-ブタノールで抽出し、常法により処
理してメチル 【オレアン-12-エン-22β-
スルホオキシ-23(4β)-オキソ-3β-
イル】-β-D-2, 3, 4-トリアセチル-グ
ルコピラノシド ウロネート23.6mgを得た。

上記化合物200mgを常法により加水分解した

後、ダウエックス (Dowex 50W) で中和し、常法により後処理し、高速液体クロマトグラフィー (LS-410、メタノール、水、酢酸) で精製して目的化合物 13.4 mg を得た。

mp. 260~265℃ (分解)

NMR (D₂O)

5.26 (1H, t), 4.35 (1H, d),
4.15 (1H, d), 3.96 (1H, d),
3.75 (1H, d), 3.67 (1H, d),
3.42 (1H, t), 3.40 (1H, t),
3.27 (1H, t), 3.23 (1H, m),
1.13, 1.11, 1.05, 0.96,
0.94, 0.85 及び 0.80 (各 3H, s)

実施例 5

ナトリウム [オレアン-12-エン-22β-
ツソクウムホスホノオキシ-23(4β)-オキ
ソ-3β-イル]-β-D-グルコピラノシド
ウロネートの製造

メチル [オレアン-12-エン-22β-ヒ
ドロキシ-23(4β)-オキソ-3β-イル]

-β-D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピ
ラノシド ウロネート 400 mg を無水ピリジン 5
ml に溶解し、ピストリクロロエチルホスホリル
クロライド 298 mg を加え、室温で一夜攪拌した。
反応終了後、常法により後処理を行って、メチル
[オレアン-12-エン-22β-(ビス-2,
2, 2-トリクロロエチル)-ホスホノオキシ-
23(4β)-オキソ-3β-イル]-β-D-
グルコピラノシド ウロネート 52.5 mg を得た。

その 500 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶
解し、亜鉛末 2 g 及び 1M-リン酸 1 カリウム 2
ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、
常法により後処理し、次いでアルカリ加水分解し、
2N 塩酸で酸性にした後、n-ブタノールで抽出
し、抽出液を減圧下に乾燥乾固し、残渣をメタノ
ール 3 ml に溶解し、0.1N-苛性ソーダで中和
し、ナトリウム塩とした。次いで高速液体クロマ
トグラフィー (LS-410、メタノール、水、
酢酸) で精製して目的化合物 16.5 mg を得た。
mp. >300℃ (268℃より徐々に分解)

NMR (D₂O)

9.92 (1H, s), 5.27 (1H, t),
4.43 (1H, dd), 3.38 (1H, d),
3.72 (1H, dd), 3.42 (2H, m),
3.26 (1H, m), 1.21, 1.12,
0.99, 0.91, 0.85, 0.83 及び
0.77 (各 3H, s)

実施例 6

オレアン-12-エン-3β, 23(4β)-イ
ソプロピリデンオキシ-22β-オール

オレアン-12-エン-3β, 22β, 23-
(4β)-トリオール 20 g を乾燥ジメチルホル
ムアミド 200 ml に溶かし、放熱量のバタトル
エンスルホン酸と 2, 2-ジメトキシプロパン 33
ml とを加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物を
冷蔵庫にナトリウム水溶液 900 ml に加え、沈
降物を遠心回収し、水で洗浄後、P₂O₅ で乾燥し、
メタノールより再結晶して目的化合物 20.3 g
を得た。

mp. 168~170℃

NMR (CDCl₃)

0.88, 0.91, 1.00, 1.04,
1.12, 1.16, 1.22, 1.38,
1.44 (3H×9, 各 s)
3.23 (1H, d, J=11.4 Hz)
3.46 (2H, m)
4.05 (1H, d, J=11.4 Hz)
5.27 (1H, m)

実施例 7

オレアン-12-エン-22-オキソ-3β,
23(4β)-ツオール

ピリジウムクロクロメート 40 g とモレキュ
ラーシーブス 40 g とをクロクロメタン 800 ml
に加え、0℃に冷却した後、これにオレアン-
12-エン-3β, 23(4β)-イソプロピリ
デンオキシ-22β-オール 19.0 g のクロ
クロメタン溶液 120 ml を加え、混合物を室温で
40 分攪拌した。反応を薄層クロマトグラフィー
により追跡した。反応混合物にイソプロピルアルコ
ールを加えて反応を停止させた後、クロクロメタ

ンを加え、次に濾過、洗浄し、蜜液を濃縮した。
 残留物をメタノール300ml及びクロロホルム
 300mlの混液に溶かした後、3N-塩酸50ml
 を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮
 した後、ジクロロメタンで二回抽出し、炭酸酸ソー
 ダ水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、次
 に濃縮して固形物を得た。これをカラムクロマト
 グラフィ(和光ゲルC-200、クロロホルム)
 で精製して目的化合物32.8gを得た。

mp. 251~251.5℃

NMR (ピリジン-d₅)

- 0.85, 0.93, 0.95, 1.18.
- 1.25, 1.57 (21H, 各s)
- 2.14 (1H, d, J=14.0Hz)
- 2.40 (1H, dd, J=13.5, 4.6Hz)
- 2.58 (1H, d, J=14.0Hz)
- 3.64 (1H, dd, J=11.3, 4.3Hz)
- 3.72 (1H, d, J=10.8Hz)

かした後、0℃で無水酢酸2.5mlで処理し、空
 器で一晩攪拌した。反応物を冷水にあげ、酢酸エ
 チルで二回抽出し、食塩水、3N-塩酸、食塩水、
 炭酸酸ソーダ水溶液及び食塩水で順次洗浄した後、
 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して固形物を得た。
 この物をカラムクロマトグラフィ(和光ゲルC-
 200、ベンゼン-アセトニトリル)で精製して、
 メチル [オレアン-12-エン-3-アセトキ
 シ-23(4β)-オキソ-2,2β-イル]-β
 -D-2,3,4-トリアセチル-グルコピラノ
 シド ウロネート(実施例8)256mg及びビス
 メチル [オレアン-12-エン-23(4β)
 -オキソ-3β,2,2β-イル]-β-D-2,
 3,4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロ
 ネート(実施例9)435mgを得た。

実施例8の化合物

mp. 213.5~215℃

NMR (CDCl₃)

- 0.84, 0.87, 0.90, 0.92,
- 1.08, 1.09 (21H, 各s)

- 4.52 (1H, d, J=10.8Hz)

- 5.29 (1H, t, J=3.2Hz)

実施例8及び9

メチル [オレアン-12-エン-3-アセトキ
 シ-23(4β)-オキソ-2,2β-イル]-β
 -D-2,3,4-トリアセチル-グルコピラノ
 シド ウロネート及びビスメチル [オレアン-
 12-エン-23(4β)-オキソ-3β,2,2
 β-イル]-β-D-2,3,4-トリアセチ
 ル-グルコピラノシド ウロネートの製造

オレアン-12-エン-3β,2,2β,23
 (4β)-トリオール500mg、炭酸銀900mg
 及び硫酸カルシウム2.5gに乾燥ベンゼン50
 mlを加え、8時間窒素気流下攪拌しながら濃縮し
 た。次に約15mlのベンゼンを留去した後、40
 ℃に冷却し、ブロム酸1.25gの乾燥ベンゼン
 溶液5mlを加えた後、5時間濃縮した。反応混合
 物に炭酸銀800mgを加え、更に1時間濃縮した。
 その後冷却し、濾過し、蜜液を濃縮して、油状物
 1.6gを得た。この物を乾燥ピリジン5mlに溶

- 1.99, 2.00, 2.04 (12H, 各s)
- 3.41 (1H, dd, J=3.2, 5.4Hz)
- 3.73 (3H, s)
- 3.96 (1H, d, J=9.7Hz)
- 4.55 (1H, d, J=7.6Hz)
- 4.67 (1H, dd, J=5.7, 12.4Hz)
- 5.00 (1H, t, J=7.6Hz)
- 5.2 (3H, m), 10.04 (1H, s)

実施例9の化合物

mp. 235~237℃

NMR (CDCl₃)

- 0.81, 0.85, 0.88, 0.91,
- 1.08, 1.14 (21H, 各s)
- 1.96, 1.97, 2.00, 2.01
- (21H, 各s)
- 3.38 (1H, dd, J=1.3, 5.4Hz)
- 3.41 (1H, dd, J=5.1, 3.0Hz)
- 3.74 (3H, s), 3.75 (3H, s)
- 3.98 (1H, d, J=9.5Hz)

4.00 (1H, d, J=9.5 Hz)
 4.54 (1H, d, J=8.1 Hz)
 4.59 (1H, d, J=8.1 Hz)
 4.99 (2H, t), 5.2 (5H, m)
 9.93 (1H, s)

実施例10

【オレアン-12-エン-3β-ヒドロキシ-
 23(4β)-オキソ-22β-イル]-β-D-
 -グルコピラノシド ウロニツク アシツドの製
 造

メチル 【オレアン-12-エン-3-アセト
 キシ-23(4β)-オキソ-22β-イル]-
 β-D-2,3,4-トリアセチル-グルコピラ
 ノシド ウロネート100mgをメタノール5mlに
 溶かした後、10%水酸化カリウム水溶液2.5
 mlを加え、室温で夜間下で40℃で一晩攪拌した。
 反応混合物を過剰のダウエツクス-50W(H⁺
 型)に加え、攪拌後、濾過し、メタノール-クロ
 ロホルムで洗浄した後、濾液を蒸留して固形物を
 得た。これを高速液体クロマトグラフィ(LS-

410、メタノール、水、酢酸)で精製して目的
 化合物10mgを得た。

mp. 202~204℃

NMR(ピリジン-d₅)

0.91, 0.93, 0.95, 1.13,
 1.20, 1.22, 1.36(21H, 各s)
 3.83(1H, dd, J=5.2, 1.8 Hz)
 4.07(1H, t, J=6.7 Hz)
 4.15(1H, dd, J=9.2, 8.2 Hz)
 4.38(1H, t, J=9.2 Hz)
 4.63(1H, t)
 4.67(1H, d, J=9.2 Hz)
 4.99(1H, d, J=8.2 Hz)
 5.24(1H, t, J=3.1 Hz)
 9.59(1H, s)

実施例11

オレアン-12-エン-23(4β)-オキソ-
 3β,22β-イル-ビス(β-D-グルコピラ
 ノシド ウロニツク アシツド)の製造

ビスメチル 【オレアン-12-エン-23

(4β)-オキソ-3β,22β-イル]-β-
 -D-2,3,4-トリアセチル-グルコピラノ
 シド ウロネート132mg、10%水酸化カリウ
 ム水溶液4ml及びメタノール8mlを用い、実施例
 10と同様に加水分解して目的化合物25mgを得
 た。

NMR(ピリジン-d₅)

0.72, 0.82, 0.95, 1.14,
 1.16, 1.21, 1.60(21H, 各s)
 3.62(1H, dd, J=11.8, 4.9
 Hz)
 3.81(1H, dd, J=4.9, 2.5 Hz)
 4.12(2H, m), 4.33(2H, m)
 4.66(4H, m)
 4.97(1H, d, J=7.9 Hz)
 5.03(1H, d, J=7.9 Hz)
 5.20(1H, t, J=3.5 Hz)
 10.37(1H, s)

マススペクトル(70eV) m/z

614, 521, 470, 454, 423,

382, 234, 219, 201

実施例12

オレアン-12-エン-22β-スルホオキシ-
 3β,23(4β)-ウォールの製造

オレアン-12-エン-3β,23(4β)-
 イソプロピリデンオキシ-22β-オール

1.0g、乾燥ピリジン20ml及び三酸化イオウ
 -ピリジン錯塩478mgを一晩室温で攪拌した後、
 常法に従って処理し、更に3N-塩酸で加水分解
 して固形物を得た。この物をカラムクロマトグラ
 フィ(フロリシル、クロロホルム-メタノール)
 で精製して目的化合物911mgを得た。

mp. 171~171.5℃

NMR(メタノール-d₄)

0.91, 0.95, 0.99, 1.06,
 1.16, 1.20(2H, 各s)
 3.33(1H, d, J=13.4 Hz)
 4.07(1H, m)
 4.10(1H, d, J=13.4 Hz)
 5.24(1H, m)

実施例13

メチル [オレアン-12-エン-22, 23 (4β)-ジオキソ-3β-イル]-β-D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネートの製造

オレアン-12-エン-22-オキソ-3β, 23(4β)-ジオール6.0g、炭酸酐10.87g及び硫酸カルシウム30gに乾燥ベンゼン600mlを加え、窒素気流下、攪拌しながら4.5時間還流した後、40℃に冷却し、次にブロム素10.44gの乾燥ベンゼン溶液60mlを加え、再び4.5時間還流した。炭酸酐3.0gを加え、更に1時間還流の後、窒素に冷却し、濾過し、クロロホルム洗浄し、濾液を濃縮して油状物を得た。この物をカラムクロマトグラフィー(和光ゲルC-200、ベンゼン-アセトニトリル)で精製して目的化合物8.89gを得た。
m.p. 155~156℃
NMR(DMSO-d₆)
0.75, 0.77, 0.85, 0.87,

0.96, 1.08, 1.21(21H, 各s)
1.85(1H, d, J=13.2Hz)
1.91, 1.95, 1.98(9H, 各s)
2.80(1H, d, J=13.2Hz)
3.45(1H, dd, J=12.3, 5.9Hz)
4.46(1H, d, J=9.8Hz)
4.77(1H, dd, J=9.8, 7.8Hz)
4.93(1H, t, J=9.8Hz)
4.96(1H, d, J=7.8Hz)
5.28(1H, t, J=3.5Hz)
5.35(1H, t, J=9.8Hz)
9.85(1H, s)

実施例14及び15

[オレアン-12-エン-22, 23(4β)-ジオキソ-3β-イル]-β-D-グルコピラノシド ウロニツク アシッド及びメチル [オレアン-12-エン-22, 23(4β)-ジオキソ-3β-イル]-β-D-グルコピラノシド ウロネートの製造

メチル [オレアン-12-エン-22, 23(4β)-ジオキソ-3β-イル]-β-D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート150mg及び10%水酸化カリウム水溶液5mlをメタノール10mlに加えて、一夜窒素気流下攪拌して加水分解し、反応混合物を濃縮のダウエックス-50W(H+型)で吸着して濾過し、濃縮後、残留物を高速液体クロマトグラフィー(LS-410、メタノール-水-酢酸)で精製して[オレアン-12-エン-22, 23(4β)-ジオキソ-3β-イル]-β-D-グルコピラノシド ウロニツク アシッド(実施例14)42mg及びメチル [オレアン-12-エン-22, 23(4β)-ジオキソ-3β-イル]-β-D-グルコピラノシド ウロネート(実施例15)38mgを得た。

実施例14の化合物

m.p. 180~182℃
NMR(ピリジン-d₅)
0.75, 0.92, 0.93, 0.95,

1.13, 1.25, 1.62(21H, 各s)
3.83(1H, dd, J=11.2, 6.4Hz)
4.12(1H), 4.43(1H)
4.61(1H), 4.69(1H)
5.05, 5.22(1H)
10.40(1H, s)

実施例15の化合物

m.p. 169~170℃
NMR(ピリジン-d₅)
0.77, 0.83, 0.84, 0.95,
1.14, 1.24, 1.62(21H, 各s)
2.13(1H, d, J=14.0Hz)
2.57(1H, d, J=14.0Hz)
3.62(1H, dd, J=12.2, 5.8Hz)
3.76(3H, s)
4.08(1H, dd, J=9.2, 7.9Hz)
4.27(1H, t, J=9.2Hz)
4.49(1H, t, J=9.2Hz)

4. 61 (1H, d, J=9. 2 Hz)

5. 00 (1H, d, J=7. 9 Hz)

5. 24 (1H, t, J=3. 1 Hz)

実施例 16~18

メチル 【オレアン-12-エン-22 α -ヒドロキシ-23(4 β)-オキソ-3 β -イル]- β -D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート、

メチル 【オレアン-12-エン-22 β -ヒドロキシ-23(4 β)-オキソ-3 β -イル]- β -D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート及び

メチル 【オレアン-12-エン-22 β , 23(4 β)-ジヒドロキシ-3 β -イル]- β -D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネートの製造

メチル 【オレアン-12-エン-22, 23(4 β)-ジオキソ-3 β -イル]- β -D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート2. 0gをメタノール20mlとテトラヒド

ロフラン5mlに溶かし、0℃に冷却した後、ナトリウムシアノボロヒドリド326mgを加え、次にトリフルオロ酢酸400mlを10分間を要して加えた。反応混合物を3時間、0℃で窒素気流下に攪拌した後、重炭酸ソーダ水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して油状物2. 02gを得た。この物をカラムクロマトグラフィー（和光グルC-200：ベンゼン-アセトニトリル）で精製してメチル 【オレアン-12-エン-22 α -ヒドロキシ-23(4 β)-オキソ-3 β -イル]- β -D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート（実施例16）157mg、メチル 【オレアン-12-エン-22 β -ヒドロキシ-23(4 β)-オキソ-3 β -イル]- β -D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート（実施例17）1. 26g及びメチル 【オレアン-12-エン-22 β , 23(4 β)-ジヒドロキシ-3 β -イル]- β -D-2, 3, 4-トリアセチル-グ

ルコピラノシド ウロネート（実施例18）90mgを夫々得た。

実施例 16の化合物

mp. 151~152℃

NMR (CDCl₃)

0. 80, 0. 90, 0. 91, 0. 96,
1. 12, 1. 14 (2H, 各s)
1. 96, 1. 99, 2. 00 (9H, 各s)
5. 20 (1H, t, J=3. 7 Hz)
5. 24 (1H, t, J=9. 1 Hz)
9. 92 (1H, s)

実施例 17の化合物

NMR (CDCl₃)

0. 81, 0. 86, 0. 90, 0. 92,
1. 03, 1. 09, 1. 14 (21H, 各s)
1. 96, 2. 00, 2. 01 (9H, 各s)
3. 38 (1H, dd, J=11. 9, 6. 1 Hz)
3. 43 (1H, t, J=5. 1 Hz)
3. 75 (3H, s)

4. 00 (1H, d, J=9. 5 Hz)

4. 60 (1H, d, J=8. 1 Hz)

5. 00 (1H, dd, J=9. 5, 8. 1 Hz)

5. 18 (1H, t, J=9. 5 Hz)

5. 24 (1H, t, J=9. 5 Hz)

5. 25 (1H, t, J=3. 7 Hz)

9. 93 (1H, s)

マススペクトル (70eV) m/z

772 (M⁺), 770, 754, 712,
439, 421, 411, 317, 257,
234, 219, 178, 155

実施例 18の化合物

NMR (CDCl₃)

0. 88, 0. 91, 0. 94, 1. 04,
1. 09, 1. 11 (21H, 各s)
2. 012, 02, 2. 07 (9H, 各s)
2. 06 (1H, t, J=11. 6 Hz)
3. 21 (1H, d, J=11. 6 Hz)
3. 32 (1H, dd, J=11. 6, 4. 9 Hz)

特開昭61- 37749 (13)

3. 42 (1H, t, J=4. 3 Hz)
 3. 76 (3H, s)
 4. 01 (1H, d, J=9. 6 Hz)
 4. 10 (1H, d, J=11. 6 Hz)
 4. 61 (1H, d, J=8. 1 Hz)
 5. 03 (1H, dd, J=9. 5, 8. 1 Hz)
 5. 18 (1H, t, J=9. 5 Hz)
 5. 24 (1H, t, J=2. 7 Hz)
 5. 28 (1H, t, J=9. 5 Hz)

マススペクトル (70 eV) m/z

774 (M⁺), 756, 540, 522,
 440, 423, 410, 317, 257,
 234, 219, 175, 155

実施例 19

【オレアン-12-エン-22α-ヒドロキシ-
 23(4β)-オキソ-3β-イル]-β-D-
 グルコピラノシド-ウロニツク アシツドの製造
 メチル 【オレアン-12-エン-22α-ヒ
 ドロキシ-23(4β)-オキソ-3β-イル]
 -β-D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピ

4. 34 (1H, t, J=9. 6 Hz)
 4. 63 (1H, t, J=9. 6 Hz)
 4. 73 (1H, d, J=9. 6 Hz)
 5. 05 (1H, d, J=7. 4 Hz)
 5. 23 (1H, t, J=3. 3 Hz)
 6. 9 (OH), 10. 39 (1H, s)

実施例 20

【オレアン-12-エン-22β-ヒドロキシ-
 23(4β)-オキソ-3β-イル]-β-D-
 グルコピラノシド ウロニツク アシツドの製造
 メチル 【オレアン-12-エン-22β-ヒ
 ドロキシ-23(4β)-オキソ-3β-イル]
 -β-D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピ
 ラノシド ウロネート 200mg, 2N-水酸化
 カリウム水溶液 1ml 及びメタノール 3ml を用い、
 実施例 19 と同様に加水分解反応させて目的化合
 物 100mg を得た。

mp. 199~200℃

NMR (ピリジン-d₅)

0. 76, 0. 92, 0. 99, 1. 19,

ラノシド ウロネート 182mg を 2N-水酸化カ
 リウム 1. 17ml, メタノール 2ml 及びテトラヒ
 ドロフラン 1ml を用いて加水分解して目的化合物
 67. 3mg を得た。

mp. 190~193℃ (分解)

NMR (ピリジン-d₅)

0. 76, 0. 91, 0. 96, 0. 99,
 1. 26, 1. 27, 1. 62 (21H, 各 s)
 1. 66 (1H, dd, J=11. 4, 4. 0
 Hz)
 1. 75 (1H, t, J=11. 4 Hz)
 2. 28 (1H, dddd, J=11. 8,
 14. 7, 11. 8, 3. 3 Hz)
 2. 46 (1H, dd, J=14. 7, 5. 2
 Hz)
 3. 62 (1H, dd, J=11. 8, 5. 2
 Hz)
 3. 85 (1H, dd, J=11. 4, 4. 0
 Hz)
 4. 12 (1H, dd, J=9. 6, 7. 4 Hz)

1. 25, 1. 28, 1. 63 (21H, 各 s)
 1. 65 (1H, dd, J=13. 8, 2. 6
 Hz)
 1. 75 (1H, dd, J=13. 8, 5. 6
 Hz)
 2. 29 (1H), 2. 38 (1H)
 2. 45 (1H)
 3. 63 (1H, dd, J=12. 0, 5. 2
 Hz)
 3. 71 (1H, dd, J=5. 6, 2. 6 Hz)
 4. 12 (1H, dd, J=9. 6, 7. 7 Hz)
 4. 34 (1H, t, J=9. 6 Hz)
 4. 64 (1H, t, J=7. 6 Hz)
 4. 73 (1H, d, J=9. 6 Hz)
 5. 05 (1H, d, J=7. 7 Hz)
 5. 29 (1H, t, J=3. 5 Hz)
 7. 00 (OH), 10. 40 (1H, s)

実施例 21

メチル 【オレアン-12-エン-22β-ア
 セトキシ-23(4β)-オキソ-3β-イル]

-β-D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピ
ラノシド ウロネートの製造

メチル [オレフィン-12-エン-22β-ヒ
ドロキシ-23(4β)-オキソ-3β-イル]
-β-D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピ
ラノシド ウロネート1.13gを乾置ピリジン
6mlに溶かし、窒素気流下、攪拌しながら0℃に
冷却した後、無水酢酸3mlを加え、室温で一晩攪
拌した。反応混合物を濃縮した後、水を加え、酢
酸エチルで2回抽出し、食塩水、3N-塩酸、食
塩水、重炭酸ソーダ水及び食塩水で順次洗浄し、
Na₂SO₄で乾燥し、次に蒸留して油状物を得
た。この物をカラムクロマトグラフィ(和光グル
C-200;ベンゼン-アセトニトリル)で精製
して目的化合物1.19gを得た。

NMR (CDCl₃)

0.80, 0.81, 0.88, 0.92,
0.99, 1.12, 1.15 (21H, 各s)
1.97, 2.01, 2.02 (12H, 各s)
3.39 (1H, dd, J=11.0, 5.5

Hz)

3.76 (3H, s)
4.01 (1H, d, J=9.5Hz)
4.60 (1H, d, J=7.9Hz)
4.63 (1H, t, J=3.4Hz)
5.01 (1H, dd, J=9.5, 7.9Hz)
5.18 (1H, t, J=9.6Hz)
5.25 (1H, t, J=9.5Hz)
5.26 (1H, t, J=3.1Hz)
9.94 (1H, s)

マススペクトル (70eV) m/z

814 (M⁺), 812, 754, 739,
452, 437, 421, 392, 317,
276, 218, 201, 155

実施例22

メチル [オレフィン-12-エン-22β-ア
セトキシ-23(4β)-ヒドロキシ-3β-イ
ル]-β-D-2, 3, 4-トリアセチル-グル
コピラノシド ウロネートの製造

メチル [オレフィン-12-エン-22β-ア

セトキシ-23(4β)-オキソ-3β-イル]
-β-D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピ
ラノシド ウロネート500mg、ナトリウムシア
ノボロヒドライド1.93g及び数滴のメチルオ
レングスをテトラヒドロフラン20mlとメタノール
5mlとの混液に溶かし、窒素気流下、攪拌しなが
ら、トリフルオロ酢酸2.6mlを室温で加えた。
反応混合物を常に酸性に保ち、一夜攪拌した。ト
リフルオロ酢酸を合計4.6ml加えた後、濃縮し、
水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、重炭酸ソー
ダ水溶液、食塩水で洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、
濃縮して、アモルファスの固形物を得た。この物
をカラムクロマトグラフィ(和光グルC-200;
ベンゼン-アセトニトリル)で精製して目的化
合物495mgを得た。

mp. 146~148℃

NMR (CDCl₃)

0.81, 0.86, 0.89, 0.94,
1.00, 1.12, 1.13 (21H, 各s)
2.02, 2.03, 2.08 (12H, 各s)

2.21 (1H, dd, J=13.0, 2.7
Hz)
3.22 (1H, dd, J=11.6, 7.0
Hz)
3.33 (1H, dd, J=11.1, 5.1
Hz)
3.76 (3H, s)
4.03 (1H, d, J=9.7Hz)
4.10 (1H, d, J=11.6Hz)
4.62 (1H, d, J=7.8Hz)
4.63 (1H, t, J=3.5Hz)
5.04 (1H, dd, J=9.7, 7.8Hz)
5.18 (1H, t, J=9.7Hz)
5.25 (1H, t, J=3.5Hz)
5.28 (1H, t, J=9.7Hz)

実施例23

メチル [オレフィン-12-エン-22β-ア
セトキシ-23(4β)-スルホオキシ-3β-
イル]-β-D-2, 3, 4-トリアセチル-グ
ルコピラノシド ウロネートの製造

メチル [オレアン-12-エン-22β-アセトキシ-23(4β)-ヒドロキシ-3β-イル]-β-D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート250mgと短水炭酸-ビリタン粉体73mgとを乾燥ビリタン50mgに溶かし、50℃で5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、1N-塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥後、濃縮して固型物を得た。この物をカラムクロマトグラフィ(和光ゲルC-200;クロロホルム-メタノール)で精製して目的化合物270mgを得た。

mp. 197~198℃(分解)

NMR (CDCl₃)

- 0.82, 0.90, 0.98, 1.00,
1.01, 1.12, 1.13 (21H, 各s)
2.02, 2.04, 2.13 (12H, 各s)
3.25 (1H, dd, J=12, 1, 5.2 Hz)
3.76 (3H, s)

加え、常法に従い加水分解した後、カラムクロマトグラフィ(和光ゲルC-200;メタノール-クロロホルム)で精製し、さらに高速液体クロマトグラフィ(LS-410;メタノール-0.1Mリン酸モノナトリウム)で精製して目的化合物3.07mgを得た。

NMR (DMSO-d₆)

- 0.77, 0.86, 0.92, 0.97,
1.07, 1.11 (21H, 各s)
1.98 (3H, s)
2.92 (1H, dd, J=9.8, 7.9 Hz)
3.01 (1H, t, J=9.8 Hz)
3.10 (1H, d, J=9.8 Hz)
3.75 (1H, d, J=9.8 Hz)
3.96 (1H, d, J=9.8 Hz)
4.11 (1H, d, J=7.9 Hz)
4.51 (1H, t, J=3.5 Hz)
4.62 (OH), 4.76 (OH)
5.23 (1H, t, J=3.5 Hz)
7.16 (OH)

- 3.99 (1H, d, J=10.3 Hz)
4.00 (OH),
4.07 (1H, d, J=9.6 Hz)
4.13 (1H, d, J=10.3 Hz)
4.62 (1H, t, J=4.0 Hz)
4.65 (1H, d, J=8.1 Hz)
5.05 (1H, dd, J=9.6, 8.1 Hz)
5.14 (1H, t, J=9.6 Hz)
5.26 (1H, t, J=3.6 Hz)
5.28 (1H, t, J=9.6 Hz)

実施例 24

[オレアン-12-エン-22β-アセトキシ-23(4β)-スルホオキシ-3β-イル]-β-D-グルコピラノシド ウロニツク アシツドの製造

メチル [オレアン-12-エン-22β-アセトキシ-23(4β)-スルホオキシ-3β-イル]-β-D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート443mg及び2N-水酸化カリウム水溶液80mlをメタノール200mlに

マススペクトル (70eV) m/z

- 482, 464, 440, 422, 407,
276, 234, 216, 201, 187,
174, 161, 145

実施例 25

[オレアン-12-エン-22β-ヒドロキシ-23(4β)-スルホオキシ-3β-イル]-β-D-グルコピラノシド ウロニツク アシツドの製造

[オレアン-12-エン-22β-アセトキシ-23(4β)-スルホオキシ-3β-イル]-β-D-グルコピラノシド ウロニツク アシツド200mg及び2N-水酸化カリウム水溶液40mlをメタノール200mlに加え、一昼夜窒素気流下で攪拌した。反応混合物を常法に従い処理した後、高速液体クロマトグラフィ(LS-410;メタノール、0.1Mリン酸ナトリウム)で精製して目的化合物160mgを得た。

mp 274~280℃

NMR (D₂O)

0.80, 0.88, 0.95, 0.96,
0.99, 1.11, 1.15 (2H, 各s)
3.30 (1H, t, J=8.2Hz)
3.40 (1H, t, J=8.2Hz)
3.43 (1H, t, J=8.2Hz)
3.59 (1H, d, J=8.2Hz)
4.12 (1H, d, J=9.9Hz)
4.17 (1H, d, J=9.9Hz)
4.37 (1H, d, J=8.2Hz)
5.27 (1H, t, J=3.4Hz)

実施例 26

メチル [オレアン-12-エン-22β-ア
セトキシ-23(4β)-ヒドロキシミノ-3
β-イル]-β-D-2,3,4-トリアセチル
-グルコピラノシド ウロネートの製造

メチル [オレアン-12-エン-22β-ア
セトキシ-23(4β)-オキソ-3β-イル]
-β-D-2,3,4-トリアセチル-グルコピ
ラノシド ウロネート300mgとヒドロキシアミ
ン塩酸塩30.7mgとを、乾燥エタノール3mlと

乾燥ピリジン3mlとに溶かし、窒素気流下、攪拌
しながら、4時間還流した。反応混合物を冷却し
た後、濃縮しクロロホルムで2回抽出し、濃炭酸
ソーダ水溶液及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄
で乾燥し、濃縮して、アモルフィス状の固形物を
得た。この物をカラムクロマトグラフィ(和光ゲ
ルC-200:クロロホルム)で精製して目的化
合物270mgを得た。

mp. 163~164℃

NMR (CDCl₃.)

0.80, 0.84, 0.89, 0.94,
0.99, 1.13, 1.22 (21H, 各s)
2.01, 2.02 (12H, 各s)
3.27 (1H, dd, J=10.3, 6.4
Hz)
3.75 (3H, s)
4.00 (1H, d, J=9.7Hz)
4.60 (1H, d, J=8.1Hz)
4.62 (1H, t, J=4.0Hz)
5.00 (1H, dd, J=9.7, 8.1Hz)

5.18 (1H, t, J=9.7Hz)
5.25 (2H, m), 5.93 (1H, s)
7.54 (1H, s)

実施例 27

[オレアン-12-エン-22-ヒドロキシ-2
3(4β)-ヒドロキシミノ-3β-イル]-
β-D-グルコピラノシド ウロニツク アシツ
ドの製造

メチル [オレアン-12-エン-22β-ア
セトキシ-23(4β)-ヒドロキシミノ-3
β-イル]-β-D-2,3,4-トリアセチル
-グルコピラノシド ウロネート170mg及び2
N-水酸化カリウム1.23mlとをメタノール
10mlとシグライム2mlとに溶かし、窒素気流下
50℃で一晩攪拌して加水分解し、生成物を高速
液体クロマトグラフィ(LS-410;メタノー
ル-水-酢酸)で精製して目的化合物118mgを
得た。

mp. 237~238.5℃(分解)

NMR (ピリジン-d₅.)

0.84, 0.86, 0.98, 1.18,
1.27, 1.84 (21H, 各s)
3.59 (1H, dd, J=11.6, 4.8
Hz)
3.71 (1H, dd, J=6.0, 2.8Hz)
4.08 (1H, dd, J=9.6, 8.0Hz)
4.34 (1H, t, J=9.6Hz)
4.61 (1H, t, J=9.6Hz)
4.72 (1H, d, J=9.6Hz)
5.09 (1H, d, J=8.0Hz)
5.31 (1H, t, J=3.2Hz)
8.26 (1H, s)
4.76 (1H, d, J=9.8Hz)
5.13 (1H, d, J=7.6Hz)
5.32 (1H, t, J=3.4Hz)

実施例 28

メチル [オレアン-12-エン-22α,
23(4β)-ジヒドロキシ-3β-イル]-β
-D-2,3,4-トリアセチル-グルコピラ
ノシド ウロネートの製造

メチル [オレアン-12-エン-22 α -ヒドロキシ-23(4 β)-オキソ-3 β -イル]- β -D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート250mgとナトリウムシアノボロハイドライド406mgとを、メタノール4mlとテトラヒドロフラン2mlとの混合溶液に溶かし、トリフルオロ酢酸498 μ lを加えた。反応液をメチルオレングを使用して常に酸性に保ちつつ、一夜攪拌した。反応混合物を蒸留し、水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、炭酸ソーダ水及び食塩水で洗浄の後、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して結状物を得た。この物をカラムクロマトグラフィ(和光ゲルC-200;ベンゼン-アセトニトリル)で精製して目的化合物196mgを得た。

mp. 204~205 $^{\circ}$ C

NMR (CDCl₃)

0.84, 0.90, 0.92, 0.93,
0.96, 1.11, 1.12 (21H, 各s)
1.34 (1H, t, J=11.6Hz)

1.39 (1H, dd, J=11.6, 5.4 Hz)
2.008, 2.014, 2.07 (9H, 各s)
2.08 (1H, OH)
3.21 (1H, t, J=9.9Hz)
3.31 (1H, dd, J=11.3, 5.4 Hz)
3.53 (1H, dd, J=11.6, 5.4 Hz)
3.75 (3H, s)
4.00 (1H, d, J=9.5Hz)
4.08 (1H, d, J=9.9Hz)
4.80 (1H, d, J=7.7Hz)
5.03 (1H, dd, J=9.5, 7.7Hz)
5.19 (1H, t, J=9.5Hz)
5.20 (1H, m)
5.27 (1H, t, J=9.5Hz)

実施例29

[オレアン-12-エン-22 α , 23(4 β)-

-2 β ヒドロキシ-3 β -イル]- β -D-グルコピラノシド ウロニツク アシッドの製造

メチル [オレアン-12-エン-22 α , 23(4 β)-2 β ヒドロキシ-3 β -イル]- β -D-2, 3, 4-トリアセチル-グルコピラノシド ウロネート166mgをメタノール8mlとツグライム2mlとの溶液で、2N-水酸化カリウム水溶液0.88mlを用いて加水分解して目的化合物87mgを得た。

mp. 228~229 $^{\circ}$ C

NMR (ピリジン-d₅)

0.81, 0.98, 0.97, 0.99,
1.30, 1.55 (21H, 各s)
1.67 (1H, dd, J=12.2, 4.6 Hz)
1.76 (1H, t, J=12.2Hz)
3.59 (1H, dd, J=11.3, 4.3 Hz)
3.66 (1H, d, J=11.6Hz)
3.86 (1H, dd, J=12.2, 4.6

Hz)

4.14 (1H, dd, J=9.5, 7.9Hz)
4.35 (1H, t, J=9.5Hz)
4.40 (1H, d, J=11.6Hz)
4.63 (1H, t, J=9.6Hz)
4.75 (1H, d, J=9.5Hz)
5.17 (1H, d, J=7.9Hz)
5.24 (1H, t, J=3.1Hz)

実施例30

22-オキソ-3 β , 23(4 β)-メチレンジオキシ-オレアン-12-エンの製造

オレアン-12-エン-22-オキソ-3 β , 23(4 β)-ジオール1.0g、ジメトキシメタン1.94g及び濃硫酸200 μ lを乾燥N, N-ジメチルホルムアミド10mlに溶かし、2日間40 $^{\circ}$ Cで攪拌した。反応混合物を蒸留し、酢酸エチルで2回抽出し、炭酸ソーダ水にそそいだ後、酢酸エチルで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した後、濃縮して結状物を得た。この物をカラムクロマトグラフィ(和光ゲル

特開昭61- 37749 (18)

C-200:ベンゼン-アセトニトリル)で精製して目的化合物を定量的に得た。

mp. 221~223℃

NMR (CDCl₃)

0.80, 0.95, 0.997, 1.00,
1.02, 1.23, 1.40 (21H, 各s)
2.03 (1H, dd, J=14.6, 3.0
Hz)
2.44 (1H, d, J=14.6Hz)
3.44 (1H, m)
3.45 (1H, d, J=11.3Hz)
4.03 (1H, d, J=11.3Hz)
4.81 (1H, d, J=6.2Hz)
4.95 (1H, d, J=6.2Hz)
5.30 (1H, t, J=3.5Hz)

実施例31

22-オキソ-3β, 23(4β)-エチレン
ジオキソ-オレアン-12-エンの製造
オレアン-12-エン-22-オキソ-3β,
23(4β)-ジオール1.0g, 1.1-ジメ

トキシプロパン1.9g及び触媒量のバタトルエ
ンスルホン酸を乾燥N, N-ジメチルホルムアミ
ド10mlに溶かし、40~50℃で一夜攪拌した。
常法に従い後処理して目的化合物1.12gを得
た。

mp. 200~202℃

NMR (CDCl₃)

0.86, 0.95, 0.998, 1.005,
1.012, 1.23, 1.37 (21H, 各
s)
1.29 (3H, d, J=5.3Hz)
1.92 (1H, dd, J=8.9, 2.8Hz)
2.01 (1H, dd, J=13.4, 4.6
Hz)
2.05 (1H, dd, J=14.0, 2.8
Hz)
2.10 (1H, t, J=13.4Hz)
2.23 (1H, dddd, J=13.4,
13.4, 11.6, 4.6Hz)
2.32 (1H, ddd, J=13.4, 5.5,

4.6Hz)
2.45 (1H, d, J=14.0Hz)
3.44 (1H, d, J=11.0Hz)
3.45 (1H, m)
4.09 (1H, d, J=11.0Hz)
5.00 (1H, q, J=5.2Hz)
5.30 (1H, t, J=3.7Hz)

(以上)

代理人 弁理士 三 枝 英 二



第1頁の続き

⑨Int. Cl. ⁴		識別記号	庁内整理番号
// A 61 K	31/045		7330-4C
	31/11	ABG	7330-4C
	31/12	ACJ	7330-4C
	31/215	ABA	7330-4C
	31/255	ABB	7330-4C
	31/335		7330-4C
	31/70	ACB	7252-4C